

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084914 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 51/377, 51/093; 57/30, 59/48, 45/46, 49/233

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03180

(22) Internationales Anmeldedatum: 27. März 2003 (27.03.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Angaben zur Priorität: 102 15 294.2 8. April 2002 (08.04.2002) DE

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE).

Veröffentlicht:

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HIMMLER, Thomas [DE/DE]; Schöne Aussicht 1b, 51519 Odenthal (DE).

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT; Law & Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF 2,4,5-TRIMETHYLPHENYL ACETIC ACID

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2,4,5-TRIMETHYLPHENYLESSIGSÄURE

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing 2,4,5-trimethylphenyl acetic acid, according to which pseudocumene is reacted with dichloroacetyl chloride in a Friedel-Crafts reaction so as to obtain 2,2-dichloro-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanone, from which trimethyl mandelic acid is produced by means of alkali metal hydroxide, and said trimethyl mandelic acid is reduced to 2,4,5-trimethylphenyl acetic acid.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylesigsäure, bei dem man Pseudocumol mit Dichloracetylchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion zu 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon umsetzt, aus diesem mittels einem Alkalimetallhydroxid die 2,4,5-Trimethylmandelsäure herstellt und diese zur 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure reduziert.

WO 03/084914 A1

Best Available Copy

Verfahren zur Herstellung von 2,4,5 -Trimethylphenylessigsäure

5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure.

10 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure ist eine schon lange bekannte Verbindung (beispielsweise aus: J. prakt. Chem. 80 (1909) 193; J. Amer. Chem. Soc. 58 (1936) 629-35). Die Herstellung kann beispielsweise ausgehend von 2,4,5-Trimethylphenylacetophenon durch eine Willgerodt-Kindler-Reaktion erfolgen. Bei dieser Methode fallen jedoch große Mengen schwefelhaltiger Abfälle an. Außerdem können stark 15 geruchsbelästigende leichtflüchtige Schwefelverbindungen auftreten.

15 Eine weitere Methode geht von 2,4,5-Trimethylbenzylbromid aus. Man stellt daraus z.B. mit Natriumcyanid das entsprechende Nitril her, welches anschließend verseift wird (J. Amer. Chem. Soc. 58 (1936) 629-35; DE-A 19 602 524). Dieses Nitril lässt sich auch durch Umsetzung von Durol (1,2,4,5-Tetramethylbenzol) mit Chlorcyan bei über 600°C erhalten (DE-A 2 854 210); hierbei ist jedoch die hohe Giftigkeit von Chlorcyan nachteilig. Das benötigte 2,4,5-Trimethylbenzylbromid wiederum kann 20 durch Bromierung von Durol mit N-Brom-succinimid hergestellt werden (siehe beispielsweise J. Amer. Chem. Soc. 92 (1970) 994-8). Hierbei ist allerdings nachteilig, dass solche Bromierungen erfahrungsgemäß auch zu mehrfach bromierten Produkten führen, so dass aufwendige Reinigungsschritte notwendig werden.

25 Eine weitere bekannt gewordene Möglichkeit besteht darin, von 2,4,5-Trimethylbenzylchlorid auszugehen, daraus das Nitril herzustellen (J. Amer. Chem. Soc. 58 (1936) 629-35; J. Org. Chem. 33 (1968) 2338-42) und dieses dann zu verseifen. 2,4,5-Trimethylbenzylchlorid ist bekannt und kann durch Chlormethylierung von Pseudocumol (1,2,4-Trimethylbenzol) hergestellt werden. Hierbei ist jedoch als 30 ausgesprochen ungünstig anzusehen, dass die Chlormethylierung nur mit unbefriedigender Selektivität erfolgt. Es werden Selektivitäten von etwa 75-85 %

beschrieben (J. Org. Chem. 24 (1959) 1823-5; US 3,658,923). Außerdem ist die Chlormethylierung wegen der Möglichkeit, dass dabei der hochtoxische Bis-chlor-methyl-ether auftritt, eine nur mit hohem technischen Aufwand durchführbare Methode.

5

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure besteht schließlich darin, zunächst Pseudocumol mit Glyoxylsäure zur 2,4,5-Trimethyl-mandelsäure umzusetzen (Atti Accad., Lettere Arti Palermo, Pt. I 24 (1965) 19-33) und diese dann zur 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure zu reduzieren (J. Amer. Chem. Soc. 58 (1936) 629-35). Die Herstellung der 2,4,5-Trimethylmandelsäure nach dem genannten Verfahren hat jedoch den Nachteil, dass unter den üblichen Reaktionsbedingungen die bereits entstandene 2,4,5-Trimethylmandelsäure mit weiterem Pseudo-cumol reagiert und so erhebliche Anteile an 2,2',4,4',5,5'-Hexamethyldiphenylessig-säure entstehen (Atti Accad., Lettere Arti Palermo, Pt. I 24 (1965) 19-33), die natürlich die Ausbeute verringern und zusätzliche Reinigungsschritte notwendig machen.

15

Alle bisher bekannt gewordenen Methoden zur Herstellung von 2,4,5-Trimethyl-phenylessigsäure weisen demnach z.T. erhebliche Mängel und Nachteile auf, die die Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure erschweren. Da Phenylsäuren, und unter ihnen auch die 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure, wichtige Vorprodukte beispielsweise für Wirkstoffe im Pflanzenschutz sind (vgl. WO 97/36868), besteht Bedarf an einer technisch einfachen Methode zur Herstellung von 2,4,5-Trimethyl-phenylessigsäure.

25

30

Es wurde nun gefunden, dass man 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure überraschender-weise in hoher Ausbeute und Isomerenreinheit erhält, indem man zunächst Pseudo-cumol mit Dichloracetylchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion zu 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon umsetzt, aus diesem mittels einem Alkalimetall-hydroxid die 2,4,5-Trimethylmandelsäure herstellt und diese dann schließlich zur 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure reduziert.

Die Herstellung von Mandelsäuren durch Umsetzung von Dihalogen-acetophenonen mit einem Alkalihydroxid ist eine bekannte Methode (siehe beispielsweise: Org. Syntheses 35 (1955) 11-14). Ebenfalls ist bereits bekannt, 2,4,5-Trimethylphenylethanon (Acetyl-pseudocumol) bzw. 2-Chlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon (Chloracetyl-pseudocumol) zu bromieren, so 2,2-Dibrom-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon bzw. 2-Brom-2-chlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon zu erhalten und diese dann mit wässriger Kaliumhydroxidlösung zur 2,4,5-Trimethylmandelsäure umzusetzen (J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935) 1562-4). Diese Methode hat jedoch den Nachteil, zweistufig und aufwendig zu sein.

Dichlorierten Acetophenone lassen sich in einem ebenfalls zweistufigen Verfahren durch Friedel-Crafts-Acylierung des entsprechenden Aromaten mit Acetylchlorid und anschließende Chlorierung herstellen.

Vorteilhafter ist es jedoch, in einer einstufigen Verfahrensweise den betreffenden Aromaten direkt mit Dichloracetylchlorid in einer Friedel-Crafts-Acylierung zum dichlorierten Acetophenon umzusetzen.

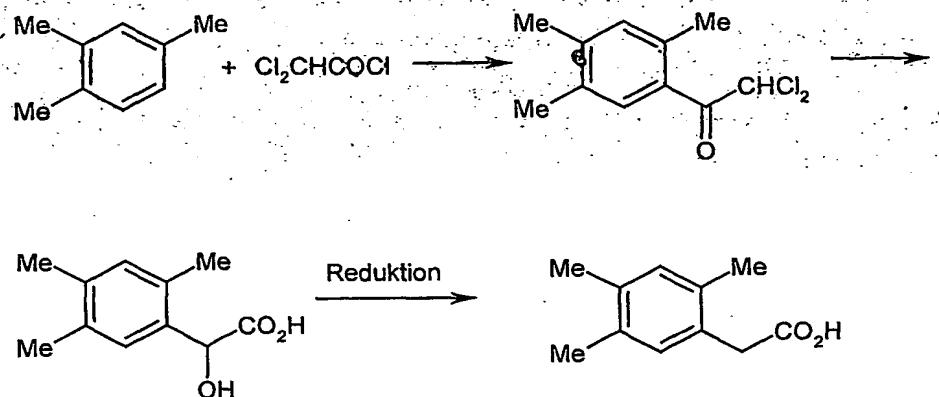
Während 2,4,5-Trimethylphenylethanon (J. prakt. Chemie <2> 41 (1890) 509; J. Amer. Chem. Soc. 52 (1930) 2959-72) und 2-Chlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon (J. Amer. Chem. Soc. 57 (1935) 1562) bereits seit langem bekannt sind, wurde das zur Herstellung der 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure nach dem erfundungsgemäßen Verfahren benötigte 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon bisher jedoch nicht beschrieben.

Die Umsetzung von Pseudocumol mit Acetylchlorid unter Friedel-Crafts-Bedingungen liefert 2,4,5-Trimethylphenylethanon in hoher Selektivität (s. Vergleichsbeispiel 1). Die entsprechende Umsetzung mit Chloracetylchlorid ist dagegen deutlich weniger selektiv (s. Vergleichsbeispiel 2).

- 4 -

Es war daher nicht von vornherein zu erwarten, dass bei der Friedel-Crafts-Reaktion von Pseudocumol mit Dichloracetylchlorid das 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon in genügend hoher Isomerenreinheit zu erhalten sein würde.

5 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Schéma veranschaulicht werden:



10 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach die neue Verbindung 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon.

Überraschenderweise kann nach dem erfindungsgemäßen Verfahren die 2,4,5-Tri-
15 methylphenylessigsäure auf einfache Weise, in besserer Selektivität und in besserer Ausbeute als nach den früher bekannt gewordenen Verfahren hergestellt werden.

Die Herstellung von 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon nach dem ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt durch Umsetzung von Pseudocumol mit Dichloracetylchlorid in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators.

20 Als Friedel-Crafts-Katalysatoren nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können beispielsweise Aluminiumchlorid, Eisen(III)-chlorid, Zinn-tetrachlorid oder Zeolithe eingesetzt werden. Bevorzugt wird als Friedel-Crafts-Katalysator Aluminiumchlorid eingesetzt.

- 5 -

Die Menge an nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einzusetzendem Friedel-Crafts-Katalysator ist nicht kritisch. So können beispielsweise 0,8 bis 1,2 Mol Katalysator pro Dichloracetylchlorid eingesetzt werden. Bevorzugt sind 0,9 bis 5 1,1 Mol Dichloracetylchlorid pro Mol Dichloracetylchlorid.

Als Lösungsmittel für die Friedel-Crafts-Reaktion werden nach dem erfindungsgemäßen Verfahren weitgehend inerte Lösungsmittel wie beispielsweise Nitrobenzol, 10 Schwefelkohlenstoff, Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan oder Pseudocumol selbst eingesetzt. Bevorzugt sind Schwefelkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan und Pseudocumol. Besonders bevorzugt ist Pseudocumol.

Die Menge an nach dem erfindungsgemäßen Verfahren einzusetzendem Dichloracetylchlorid ist nicht kritisch und kann in weiten Grenzen variiert werden. Bei 15 Verwendung eines Lösungsmittels kann man beispielsweise 0,8 bis 1,2 Mol Dichloracetylchlorid pro Mol Pseudocumol einsetzen. Bevorzugt sind 0,9 bis 1,1 Mol Dichloracetylchlorid pro Mol Pseudocumol.

Verwendet man einen Überschuss an Pseudocumol als Lösungsmittel, wird das 20 Verhältnis von Dichloracetylchlorid zu Pseudocumol naturgemäß deutlich kleiner sein.

Der erste Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann bei Temperaturen zwischen -20 und +60°C durchgeführt werden. Bevorzugt sind Temperaturen 25 zwischen -10 und +30°C.

Die Reaktionszeiten des ersten Schritts des erfindungsgemäßen Verfahrens betragen zwischen 1 und 24 Stunden.

Als Alkalihydoxid im zweiten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann 30 beispielsweise NaOH, KOH und CsOH eingesetzt werden. Bevorzugt sind NaOH und KOH; besonders bevorzugt ist NaOH.

- 6 -

Die Menge an Alkalihydroxid beträgt 3 bis 7 Mol pro Mol 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon. Bevorzugt werden 4 bis 6 Mol pro Mol 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon eingesetzt.

5

Als Lösungsmittel des zweiten Schrittes des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Wasser verwendet.

10

Der zweite Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann bei Temperaturen zwischen -20 und +120°C durchgeführt werden. Bevorzugt sind Temperaturen zwischen +20 und +110°C.

15

Die Reaktionszeiten des zweiten Schritts des erfindungsgemäßen Verfahrens betragen zwischen 1 und 24 Stunden.

20

Die Reduktion der 2,4,5-Trimethylmandelsäure im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann nach verschiedenen grundsätzlich bekannten Methoden zur Reduktion von Mandelsäuren durchgeführt werden, so beispielsweise mittels Wasserstoff an geeigneten Katalysatoren, oder mittels rotem Phosphor. Bevorzugt wird die Reduktion mit rotem Phosphor durchgeführt.

Die Reduktion durch roten Phosphor erfolgt in Gegenwart katalytischer Mengen Jodid, eines Lösungsmittels und einer starken Säure.

25

Der rote Phosphor wird im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens in Mengen von 0,67 bis 3 Mol pro Mol 2,4,5-Trimethylmandelsäure eingesetzt. Bevorzugt sind 1 bis 2 Mol pro Mol 2,4,5-Trimethylmandelsäure. Überschüsse an rotem Phosphor können zurückgewonnen und wiederverwendet werden.

Als Jodidquelle wird im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens Jodwasserstoff, KJ oder NaJ verwendet. Grundsätzlich kann auch Jod eingesetzt werden. Bevorzugt wird NaJ oder KJ verwendet.

5 Die Menge an Jodid beträgt 1 bis 30 Molprozent (bezogen auf 2,4,5-Trimethyl-mandelsäure); bevorzugt werden 5 bis 20 Molprozent eingesetzt.

10 Als Lösungsmittel im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kommen Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure usw., Gemische dieser Lösungsmittel, oder 70 bis 85 %ige wässrige Phosphorsäure in Frage. Bevorzugt sind 70 bis 85 %ige wässrige Phosphorsäure und Essigsäure; besonders bevorzugt ist Essigsäure.

15 Als starke Säure wird im dritten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens konz. Schwefelsäure, konz. Salzsäure oder 80 bis 85 %ige wässrige Phosphorsäure eingesetzt. Bevorzugt sind konz. Schwefelsäure und konz. Salzsäure. Besonders bevorzugt ist konz. Salzsäure.

20 Wenn als Lösungsmittel 80 bis 85%ige wässrige Phosphorsäure verwendet wird, kann auf den Zusatz einer weiteren Säure naturgemäß verzichtet werden.

Der dritte Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens kann bei Temperaturen zwischen +20 und +120°C durchgeführt werden. Bevorzugt sind Temperaturen zwischen +60 und +110°C.

25 Die Reaktionszeiten des dritten Schritts des erfindungsgemäßen Verfahrens betragen zwischen 1 und 24 Stunden.

Die Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure nach dem erfindungsgemäßen Verfahren soll durch die folgenden Herstellungsbeispiele erläutert werden:

HerstellungsbeispieleBeispiel 1: 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon

Bei 0-5°C werden in eine Mischung aus 333 g Pseudocumol und 147,7 g Dichloracetylchlorid 146,6 g AlCl₃ innerhalb von 2-3 Stunden portionsweise eingetragen. Man röhrt danach noch 2 Stunden bei 0-5°C und lässt auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird in 3300 ml Eiswasser mit 66,7 g konz. Salzsäure eingerührt. Man extrahiert mit einmal 350 ml und zweimal je 500 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit zuerst 165 ml Wasser und dann 85 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt (bis 70°C Badt. / 1 mbar). Man erhält 236,1 g Öl, das nach GC 85,57 % Zielprodukt (ZP) enthält = 202,0 g = 87,4 % der Theorie. Des weiteren sind enthalten: 2,8 % Pseudocumol; 2,6 % Tetramethylbenzol; 0,57 % isomeres ZP; 2,27 % isomeres ZP; 0,55 % isomeres ZP; 0,72 % isomeres ZP; 1,21 % isomeres ZP. Damit beträgt die Summe an Isomeren des Zielproduktes 5,32 %; d.h. das Verhältnis ZP zu Isomeren beträgt ca. 94 : 6.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,29 (s; 6H), 2,48 (s; 3H), 6,71 (s., 1H), 7,09 (s; 1H), 7,50 (s; 1H) ppm.

MS: m/e = 230 (M⁺ für ³⁵Cl; ca. 2% rel. Intensität), 147 (M-CHCl₂; 100%), 119 (Me₃Ph; 28%).

Beispiel 2: 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon

Bei 0-5°C werden in eine Lösung von 28,3 g Pseudocumol und 14,8 g Dichloracetylchlorid in 100 ml Schwefelkohlenstoff 14,7 g AlCl₃ innerhalb einer Stunde portionsweise eingetragen. Man röhrt danach noch 2 Stunden bei 0-5°C, lässt auf Raumtemperatur kommen und röhrt weitere 2 Stunden. Zum Reaktionsgemisch werden 50 ml 2 N Salzsäure getropft. Man extrahiert mit einmal 50 ml und zweimal je 25 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml gesättigter

wässriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt (bis 50°C Badt. / 1 mbar).

5 Man erhält 29,51 g Öl, das nach GC 61,49 % Zielprodukt (ZP) enthält = 18,1 g = 78,3 % der Theorie. Des weiteren sind enthalten: 28,9 % Pseudocumol; 3,2 % Tetramethylbenzol; 0,47 % isomeres ZP; 1,58 % isomeres ZP; 0,40 % isomeres ZP; 0,55 % isomeres ZP; 0,82 % isomeres ZP. Damit beträgt die Summe an Isomeren des Zielproduktes 3,82 %; d.h. das Verhältnis ZP zu Isomeren beträgt ca. 94 : 6.

10 **Beispiel 3: 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon**

Es wird vorgegangen wie in Beispiel 2, mit dem Unterschied, dass in 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel gearbeitet wird.

15 Man erhält 28,87 g Öl, das nach GC 59,15 % Zielprodukt (ZP) enthält = 17,1 g = 74 % der Theorie. Des weiteren sind enthalten: 19,4 % Pseudocumol; 5,6 % Tetramethylbenzol; 0,96 % isomeres ZP; 2,71 % isomeres ZP; 0,42 % isomeres ZP; 0,52 % isomeres ZP; 0,90 % isomeres ZP. Damit beträgt die Summe an Isomeren des Zielproduktes 5,51 %; d.h. das Verhältnis ZP zu Isomeren beträgt ca. 91,5 : 8,5.

20

Beispiel 4: 2,4,5-Trimethylmandelsäure

222 g 45 %ige Natronlauge und 400 ml Wasser werden vorgelegt und zum Rückfluss erhitzt. Innerhalb von ca. 90 Minuten werden 115,6 g 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon zugetropft. Anschließend kocht man noch eine weitere Stunde, versetzt dann das Reaktionsgemisch bei 45°C mit 400 ml Wasser und bei Raumtemperatur mit 400 ml MTBE, trennt die Phasen, schüttelt die wässrige Phase nochmals mit 300 ml MTBE aus, stellt sie dann mit Schwefelsäure sauer und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Dieser wird dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und dann getrocknet. Man erhält 102,4 g weißen Feststoff, der laut GC 91,9 % Zielprodukt enthält = 94,1 g = 96,9 % der Theorie.

Beispiel 5: 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure

5 Eine Mischung aus 69,9 g 2,4,5-Trimethylmändelsäure, 38,3 g 36 %ige Salzsäure, 11,2 g rotem Phosphor und 6 g KJ in 270 ml Eisessig wird 16 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird bei Raumtemperatur mit 150 ml Eisessig verdünnt. Der Überschuss an Phosphor wird abgesaugt und mit dreimal 50 ml Eisessig gewaschen. Das Filtrat wird mit 150 ml Wasser versetzt und die Essigsäure bei 50°C Badt. / 60 mbar weitgehend abrotiert. Die verbleibende Suspension wird mit 5 ml 20 %iger Schwefelsäure auf pH 1 gestellt und der Feststoff abgesaugt. Der Feststoff wird dreimal mit je 180 ml Wasser gewaschen, wobei dieses Wasser zum ersten Filtrat kommt. Dadurch fällt nochmals Feststoff aus, der über den schon vorhandenen Filterkuchen abgesaugt wird. Man wäscht nochmals mit 100 ml Wasser und trocknet bis zur Gewichtskonstanz. Es resultieren 64,46 g weißer Feststoff, der nach GC 10 95,8 % Zielprodukt enthält = 61,7 g = 96,2 % d.Th.

15

VergleichsbeispieleVergleichsbeispiel 1: 2,4,5-Trimethylphenyl-ethanon

20

Bei 0-5°C werden in eine Mischung aus 60 g Pseudocumol und 7,85 g Acetylchlorid 14,7 g AlCl_3 innerhalb von 1-2 Stunden portionsweise eingetragen. Man röhrt danach noch 2 Stunden bei 0-5°C und lässt auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird in 340 ml Eiswasser mit 7 g konz. Salzsäure eingerührt. Man extrahiert mit einmal 35 ml und zweimal je 50 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit zuerst 20 ml Wasser und dann 10 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt (bis 70°C Badt. / 1 mbar).

25

Man erhält 14,44 g Öl, das nach GC 89,82 % Zielprodukt (ZP) enthält = 12,97 g = 30 80,0 % der Theorie. Des weiteren sind enthalten: 2,9 % Pseudocumol; 0,5 % Tetramethylbenzol; 0,4 % isomeres ZP; 1,28 % isomeres ZP; 0,49 % isomeres ZP;

0,30 % isomeres ZP; 0,62 % isomeres ZP. Damit beträgt die Summe an Isomeren des Zielproduktes 3,09 %; d.h. das Verhältnis ZP zu Isomeren beträgt ca. 97 : 3.

Vergleichsbeispiel 2: 2-Chlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon

5 Bei 0-5°C werden in eine Mischung aus 170 g Pseudocumol und 67,7 g Chlor-acetylchlorid 88 g AlCl₃ innerhalb von 2-3 Stunden portionsweise eingetragen. Man röhrt danach noch 2 Stunden bei 0-5°C und lässt auf Raumtemperatur kommen. Das Reaktionsgemisch wird in 1000 ml Eiswasser mit 20 g konz. Salzsäure eingerührt.
10 Man extrahiert mit einmal 100 ml und zweimal je 75 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit zuerst 100 ml Wasser und dann 50 ml gesättigter wässriger NaCl-Lösung ausgeschüttelt, getrocknet und eingeengt (bis 70°C Badt. / 1 mbar). Man erhält 125,77 g Öl, das nach GC 65,2 % Zielprodukt (ZP) enthält = 82,0 g = 69,5 % der Theorie. Des weiteren sind enthalten: 6,8 % Pseudocumol; 1,8 %
15 Tetramethylbenzol; 16,7 % isomeres ZP; 8,0 % isomeres ZP. Damit beträgt die Summe an Isomeren des Zielproduktes 24,7 %; d.h. das Verhältnis ZP zu Isomeren beträgt ca. 72,5 : 27,5.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure dadurch gekennzeichnet, dass man Pseudocumol mit Dichloracetylchlorid in einer Friedel-Crafts-Reaktion zu 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon umsetzt, aus diesem mittels einem Alkalimetallhydroxid die 2,4,5-Trimethylmandelsäure herstellt und diese zur 2,4,5-Trimethylphenylessigsäure reduziert.
- 10 2. 2,2-Dichlor-1-(2,4,5-trimethylphenyl)-ethanon.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C51/377 C07C51/093 C07C57/30 C07C59/48 C07C45/46
C07C49/233

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FISHER, C. H. AND WALLING, C. T.: "The Reaction of Alpha-Dihlaoacetophenones with Alkali" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 57, 1935, pages 1562-1564, XP002249325 cited in the application the whole document ---	1,2
A	SMITH, L. I.; MACMULLEN, C. W.: "The Reaction between Quinones and Sodium Enolates. IV. Pseudocumquinone, Sodium Acetoacetic Ester and Sodium Malonic Ester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 58, 1936, pages 629-635, XP002249326 cited in the application page 633, column 1, paragraph 6 ---	1,2
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

29 July 2003

28/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer

De Langhe, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03180

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FISHER, C. H. ET AL: "The Haloform Reaction. VI. Alpha-Halogen Derivatives of Unhindered Ketones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 54, 1932, pages 3665-3674, XP002249327 page 3672, paragraph 9	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat : Aktenzeichen

PCT/EP 03/03180

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 7 C07C51/377 C07C51/093 C07C57/30 C07C59/48 C07C45/46
 C07C49/233

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FISHER, C. H. AND WALLING, C. T.: "The Reaction of Alpha-Dihlaoacetophenones with Alkali" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 57, 1935, Seiten 1562-1564, XP002249325 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,2
A	SMITH, L. I.; MACMULLEN, C. W.: "The Reaction between Quinones and Sodium Enolates. IV. Pseudocumquinone, Sodium Acetoacetic Ester and Sodium Malonic Ester" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 58, 1936, Seiten 629-635, XP002249326 in der Anmeldung erwähnt Seite 633, Spalte 1, Absatz 6	1,2

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

29. Juli 2003

28/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

De Langhe, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat- Aktenzeichen
PCT/EP 03/03180

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>FISHER, C. H. ET AL: "The Haloform Reaction. VI. Alpha-Halogen Derivatives of Unhindered Ketones" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 54, 1932, Seiten 3665-3674, XP002249327 Seite 3672, Absatz 9</p>	1,2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS.**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.